

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- ✓ • BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

*CHEH B03 93-206102/26 *DE 4141646-A1
Synergistic compsn. comprising nilvadipine and captopril - for
treatment of hypertension, angina pectoris and coronary
insufficiency

KLINGE PHARMA GMBH & CO KG 91.12.17 91DE-4141646
(93.06.24) A61K 31/44, 31/40

Pharmaceutical combinations with a synergistic action contain
nilvadipine (I) and captopril (II) or their salts. (I) is 5-isopropyl
3-methyl 2-cyano -6-methyl 4-(3-nitrophenyl) 1,4-dihydro
-3,5-pyridine dicarboxylate (DE2940833).

(I) and (II) are present in separate pellets contained in hard
gelatin capsules. Unit doses are 4-16 (esp. 8)mg (I) and 10-100 (esp.
50)mg (II). The (I):(II) wt. ratio is 1:2-20, esp. 1:4-10.

USE/ADVANTAGE - The combinations are useful for treating
cardiovascular disorders, esp. hypertension, angina and coronary
insufficiency. Satisfactory reductions in blood pressure can be
sustained over 24 hrs. at moderate dosages without significant side
effects. (5pp Dwg.No.0/1)

C93-091352

2/14 WPIL - (C) Derwent

AN - 1993-206102 [26]

TI - Synergistic compsn. comprising nilvadipine and captopril - for
treatment of hypertension, angina pectoris and coronary insufficiency

PA - (CHEH) KLINGE PHARMA GMBH & CO KG

PN - DE4141646 A1 19930624 DW1993-26 A61K-031/44 5p *

AP: 1991DE-4141646 19911217



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑩ **DE 41 41 646 A 1**

⑤① Int. Cl.⁵:
A 61 K 31/44
A 61 K 31/40

②① Aktenzeichen: P 41 41 646.5
②② Anmeldetag: 17. 12. 91
②③ Offenlegungstag: 24. 6. 93

DE 41 41 646 A 1

⑦① Anmelder:

Klinge Pharma GmbH, 8000 München, DE

⑦④ Vertreter:

Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing.
Dr.rer.nat.; Lehn, W., Dipl.-Ing.; Fuchsle, K.,
Dipl.-Ing.; Hansen, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Brauns, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Görg, K.,
Dipl.-Ing.; Kohlmann, K., Dipl.-Ing.; Ritter und Edler
von Fischern, B., Dipl.-Ing.; Kolb, H., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte; Nette, A., Rechtsanw., 8000
München

⑦② Erfinder:

Hofer, Josef Maximilian, Dr., 8018 Grafing, DE;
Seibel, Klaus, Prof. Dr.med., 8032 Gräfelfing, DE;
Stanislaus, Fritz, Dr., 8000 München, DE

⑤④ Arzneimittelkombination mit synergistischer Wirkung, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung

⑤⑦ Es wird eine Arzneimittelkombination mit synergistischer Wirkung, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung beschrieben, wobei die Arzneimittelkombination NIL-VADIPIN und CAPTORPRIL bzw. deren physiologische Salze sowie ein pharmazeutisch verträgliches Trägermaterial enthält.

DE 41 41 646 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue, synergistisch wirkende Kombination, bestehend aus dem Calciumantagonisten NILVADIPIN, einem neuen hochwirksamen Dihydropyridinderivat und dem bewährten ACE-Hemmer CAPTOPRIL, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Bei den Todesursachen in den westlichen Industrieländern stehen Bluthochdruck, Herzinsuffizienz und Herzinfarkt mit all ihren schwerwiegenden Folgen an erster Stelle. Es hat deshalb nicht an Bemühungen gefehlt, Arzneimittel zu entwickeln um diese ernsthaften Krankheiten mit Erfolg zu behandeln.

Nach den Empfehlungen der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e. V. 1988, eignen sich zur Behandlung der Hypertonie Vertreter aus den Wirkstoffklassen der Beta-Blocker, sowie der Diuretika, Calciumantagonisten oder der ACE-Hemmer, die nach einem Stufenplan zunächst als Monosubstanz, oder bei zu geringem Effekt als Zweier- oder gar als Dreierkombination eingesetzt werden sollen:

Die Vielfalt der empfohlenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen läßt ahnen, daß man von einer absolut sicheren medikamentösen Therapie noch weit entfernt ist. Da bisher mit einer Monotherapie nicht jede Erscheinungsform des Bluthochdrucks erfolgreich behandelt werden konnte, ist die Auffindung günstiger Kombinationspartner als Fortschritt zu betrachten. Um jedoch den Organismus so wenig wie möglich mit verschiedenen Substanzen zu belasten, ist eine Therapie mit zwei Wirkstoffen gegenüber einer Dreierkombination vorzuziehen.

Von den verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten kann der therapeutische Einsatz eines Calciumantagonisten mit langanhaltender Wirkung und einem bewährten ACE-Hemmer entscheidende Vorteile bringen, da Vertreter aus beiden Medikamentengruppen in verschiedene Blutdruckregulations-Systeme eingreifen und bei kombinierter Anwendung zur Dosisreduktion der jeweiligen Kombinationspartner führen, so daß die spezifischen Nebenwirkungen der beiden Wirkstoffe verringert bzw. vermieden werden können.

Untersuchungen über die kombinierte Anwendung von Calciumantagonisten mit ACE-Hemmern sind bereits bekannt. So beschreiben z. B. Guazzi M. D. et al. [Circulation 70, 279—284 (1984)], Pieri R. et al. [Am. J. Nephrol. 6, (Suppl. 1) 111—114 (1986)], White W. B. et al. [Clin. Pharmacol. Ther. 39, 43—48 (1986)] und Singer D. R. et al. [Hypertension 9, 629—633 (1987)] Untersuchungen von NIFEDIPIN mit CAPTOPRIL, während Brouwer E. M. L. et al. [J. Cardiovasc. Pharmacol. 7, (Suppl. 1) 88—91 (1985)] und Genarri C. et al. [Cardiovasc. Drugs and Ther. 3, 319—325 (1989)] über die kombinierte Anwendung von NITRENDIPIN mit CAPTOPRIL berichten.

Auch in der Patentliteratur werden etliche Kombinationen von Calciumantagonisten mit ACE-Hemmern als Blutdrucksenker beschrieben. So z. B. NITRENDIPIN mit ENALAPRIL [Bayer AG, EP 01 80 785; Anmeldetag: 07.10.85; Priorität: 17.10.84 (DE-P 34 37 917)] oder FELODIPIN mit RAMIPRIL u. a. [Hoechst AG, EP-Anmeldung 02 65 685; Anmeldetag: 29.09.87; Priorität: 02.10.86 (DE-P 36 33 496)] sowie NICARDIPIN u. a. mit neuen ACE-Hemmern aus der Klasse der Benzopyrrolloazepine [Merck + Co., N. J. US-P 45 84 294; Anmeldetag: 07.11.84] oder ISRADIPIN u. a. mit SPIRAPRIL u. a. [Sandoz-Patent-GmbH, DE-OS 37 36 505; Anmel-

detag: 28.10.87; Unionspriorität: 03.11.86; GB 26 217/86].

Kombination von Calciumantagonisten mit ACE-Hemmern sollen auch zur Behandlung von Angzuständen [Squibb + Sons, N. J.; EP-Anmeldung 03 21 221; Anmeldetag: 14. 12. 88], Migräne [Squibb + Sons, N. J.; EP-Anmeldung 03 31 803; Anmeldetag: 02.12.88] und Spätdyskinesien [Squibb + Sons, N. J.; EP-Anmeldung 03 34 264; Anmeldetag: 20.03.89] geeignet sein. Ebenso sollen sie sich als Appetithemmer [Squibb + Sons, N. J.; EP-Anmeldung 03 81 074; Anmeldetag: 26.01.90] und als Suchthemmer [Squibb + Sons, N. J., EP-Anmeldung 03 81 075; Anmeldetag: 26.01.90] verwenden lassen.

Calciumantagonisten werden durch ihre Calcium-Kanal blockierende Wirkung charakterisiert, da sie den Einstrom von Calcium-Ionen in die Zellen hindern und damit die elektromechanische Kopplung hemmen. Sie vermindern den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur und die Kontraktilität des Herzmuskels. Aufgrund ihrer gefäßdilatierenden Wirkung führen Calciumantagonisten zur Senkung des peripheren Widerstandes.

Obleich Verbindungen dieser Klasse dem gleichen Wirkungsmechanismus unterliegen, wie z. B. Hemmungen der transmembranen Passage der Calcium-Ionen in die Zelle, so können sie aufgrund ihrer strukturellen Besonderheiten deutliche Differenzen hinsichtlich Bindungsvermögen, Verteilungsverhalten, Metabolisierung u. a. besitzen, die nicht nur zu unterschiedlichem pharmakologischen Verhalten führen sondern auch andere therapeutische Anwendungen ermöglichen. So unterscheiden sich die Dihydropyridinverbindungen NIFEDIPIN und NIMODIPIN nur geringfügig im Alkylesteranteil und in der Position der Nitrogruppe am Aromaten, trotzdem wird NIFEDIPIN bei koronaren Herzkrankheiten eingesetzt, NIMODIPIN dagegen zur Prophylaxe und Therapie ischämischer neurologischer Defizite infolge zerebraler Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung verwendet.

Trotz zahlreicher struktureller Abwandlungen in der Klasse der Dihydropyridine erscheint es wünschenswert einen organspezifischen Calciumantagonisten mit langer Wirkungsdauer und geringer Nebenwirkungsrate zu entwickeln. Dies gelang mit der Synthese von 5-Isopropyl-3-methyl-2-cyano-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydro-3,5-pyridincarboxylat [NILVADIPIN (INN); DE-P 29 40 833], einem Calciumantagonisten der neuen Generation [Ohtsuka M et al., Gen. Pharmac. 20, 539—556 (1989)]. NILVADIPIN besitzt eine hohe Gewebsspezifität am glatten Gefäßmuskel und zeigt im Tierversuch eine längere antihypertensive Wirkung als NIFEDIPIN und NICARDIPIN [Ohtsuka M et al., Cardiovasc. Drug Rev. 6, 97—115 (1988)].

Diese langanhaltende, antihypertensive Wirkung wurde auch an Hochdruckpatienten festgestellt. Dabei zeigte sich, daß NILVADIPIN, ohne Einfluß auf die Herzfrequenz, eine über 24 Stunden dauernde Blutdrucksenkung bewirkt und dem NITRENDIPIN hinsichtlich Aktivität und Wirkungsdauer überlegen ist. Die gute Verträglichkeit bestätigte eine breit angelegte, semichronische Vergleichs-Studie mit NIFEDIPIN, in der eine signifikant geringere Nebenwirkungsrate bei NILVADIPIN festgestellt wurde. NILVADIPIN kann auch bei Hochdruckpatienten eingesetzt werden, die an Diabetes mellitus, Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz leiden, da weder der Glucosestoffwechsel noch die Transaminasen beeinflußt werden.

Aufgrund dieser Vorzüge stellt eine Kombination von NILVADIPIN mit CAPTOPRIL einen Fortschritt in der

Entwicklung eines sicheren, hochwirksamen Präparates zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankheiten dar.

CAPTOPRIL hemmt das Angiotensin-Conversions-Enzym (ACE) kompetitiv und verhindert dadurch die Bildung von vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II aus Angiotensin I. Darüberhinaus vermindert es den Sympathikotonus, die Aldosteronbildung und den Bradykininabbau. Aufgrund dieser Wirkungsmechanismen wird nicht nur eine Senkung des Blutdrucks, sondern auch eine Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruckes (Vorlast) und eine Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes (Nachlast) erreicht.

CAPTOPRIL wird vorzugsweise bei allen Formen der essentiellen Hypertonie eingesetzt. Jedoch auch sekundäre Hypertonien, wie der renale Blutdruck, der auf einer erhöhten Reninproduktion beruht, lassen sich damit beeinflussen. Besonders bewährt hat sich CAPTOPRIL im Einsatz gegen Herzleistungsschwäche, vor allem bei fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz, deren Ursache u. a. arterielle Hypertonie, koronare Mikro- und Makroangiopathie oder Myokardhypertrophie sein können. Es hat günstige Auswirkungen bei bestehendem Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und bei gleichzeitigem Auftreten von Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit.

Im Gegensatz zu vielen anderen Antihypertonika entwickelt CAPTOPRIL weder Tachykardie noch Toleranz, zeigt keinen "Rebound"-Effekt und verursacht keine Natrium- bzw. Wasserretention. Aufgrund seiner relativ geringen Nebenwirkungsrate, steigert es bei Hochdruckpatienten das subjektive Wohlbefinden.

Die zahlreichen günstigen Eigenschaften von CAPTOPRIL werden durch den Kombinationspartner NILVADIPIN hervorragend ergänzt. Dabei kommt der Entwicklung eines Kombinationspräparates besondere Bedeutung zu, das bei täglicher Einmalgabe seine Wirkung über 24 Stunden entfaltet. Hier ist die Verwendung von CAPTOPRIL von Vorteil, da der Wirkstoff trotz seiner kurzen Serumhalbwertszeit eine Senkung des Blutdrucks über 24 Stunden bewirkt. Dieser Effekt ist darauf zurückzuführen, daß bei chronischer Anwendung von CAPTOPRIL das Renin-Angiotensin-System nicht nur im zirkulierenden Plasma (endokrines RAS) sondern vor allem in den Geweben (parakrines/intrakrines RAS) gehemmt wird. Allerdings spricht auf eine Monotherapie mit CAPTOPRIL ein beträchtlicher Teil des Hochdruckpatienten nicht an (Nonresponder). Nun hat sich aber gezeigt, daß eine Kombination von CAPTOPRIL mit retardiertem NILVADIPIN nicht nur zu einer deutlichen und langanhaltenden Blutdrucksenkung führt, sondern daß bereits mit einer täglichen Einzeldosis dieses Kombinationspräparates ein großer Teil der "Nonresponder" erfolgreich behandelt werden konnte. Diese mit NILVADIPIN erzielte langanhaltende, synergistische Blutdrucksenkung wird auf seine besonders vorteilhaften pharmakokinetischen Eigenschaften zurückgeführt. Wie festgestellt wurde, führt eine tägliche Verabreichung von retardiertem NILVADIPIN ohne Akkumulation im Serum zu einer deutlich verlängerten Eliminationshalbwertszeit. Aufgrund dieses Effektes wird geschlossen, daß eine Rückdiffusion dieses relativ lipophilen Dihydropyridinderivates aus den peripheren Speichern in die zentralen Kompartimente stattfindet. Mignot, A. et al. [Europ. J. Clin. Pharmacol. 36, Suppl. A 304 (1989)].

Die beanspruchte Kombination kann sowohl zur Behandlung verschiedener Formen der Hypertonie als auch bei Angina pectoris oder Herzinsuffizienz einge-

setzt werden. Bereits bei Verabreichung mäßiger Dosen wird eine befriedigende Senkung des Blutdrucks über 24 Stunden erzielt, wobei Nebenwirkungen praktisch vermieden werden. Im Gegensatz zu anderen Hochdruck-Kombinationspräparaten die z. B. Diuretika oder Betablocker enthalten, verursacht die beanspruchte Kombination weder Störungen im Fettstoffwechsel noch in der Glucosetoleranz. Aufgrund ihrer guten Verträglichkeit und ihrer langanhaltenden Wirkung stellt sie einen Fortschritt gegenüber den bereits bekannten Kombinationen von CAPTOPRIL und NIFEDIPIN oder NITRENDIPIN dar.

Die Erfindung umfaßt die in Pelletform verarbeiteten Wirkstoffe, welche sich im beanspruchten Mischungsverhältnis zur Abfüllung in Hartgelatine-Kapseln, Sachets usw. eignen. Mit der beanspruchten erfindungsgemäßen Arzneiform wird eine bessere "Patient-Compliance" erreicht, die zur Therapie nur eine tägliche Einzeldosis angewendet werden muß.

Herstellung der Pellets

Der Wirkstoff wird jeweils zusammen mit den entsprechenden Hilfsstoffen homogen gemischt, mit Wasser angeteigt, dann nach bekannten Verfahren extrudiert und zu Pellets abgerundet. Nach Trocknung und Siebung werden die NILVADIPIN-Retardpellets und die CAPTOPRIL-Pellets auf einer geeigneten Kapsel-füllmaschine zusammen in Hartgelatine-kapseln abgefüllt.

Rezepturbeispiele für Pelletmischungen pro Dosiereinheit

Beispiel 1a

(NILVADIPIN Retardpellets)

NILVADIPIN	8.00 mg
Mikrokristalline Cellulose	22.00 mg
Lactose	22.00 mg
Methylhydroxypropylcellulose	<u>16.00 mg</u>
	80.00 mg

Beispiel 1b

(CAPTOPRIL Pellets)

CAPTOPRIL	50.00 mg
Saccharose	180.00 mg
Maisstärke	50.00 mg
Lactose	<u>70.00 mg</u>
	350.00 mg

Beispiel 2a

(NILVADIPIN Retardpellets)

NILVADIPIN	16.00 mg
Mikrokristalline Cellulose	30.00 mg
Saccharose	70.00 mg
Methylhydroxypropylcellulose	36.00 mg
Talkum	<u>8.00 mg</u>
	160.00 mg

(CAPTOPRIL Pellets)

CAPTOPRIL	50.00 mg	5
Saccharose	130.00 mg	
Lactose	156.00 mg	
Methylcellulose	7.00 mg	
Talkum	<u>7.00 mg</u>	
	350.00 mg	10

(NILVADIPIN Retardpellets)

NILVADIPIN	4.00 mg
Maisstärke	5.00 mg
Lactose	15.00 mg
Saccharose	6.00 mg
Methylhydroxypropylcellulose	<u>10.00 mg</u>
	40.00 mg

Beispiel 3b

(CAPTOPRIL Pellets)

15	CAPTOPRIL	25.00 mg
	Mikrokristalline Cellulose	70.00 mg
	Lactose	65.50 mg
20	Maisstärke	<u>17.50 mg</u>
		175.00 mg

Patentansprüche

- 25 1. Arzneimittelkombination mit synergistischer Wirkung, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie NILVADIPIN und CAPTOPRIL bzw. deren physiologische Salze sowie ein pharmazeutisch verträgliches Trägermaterial enthält.
- 30 2. Arzneimittelkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe jeweils separat in Pellets vorliegen.
3. Arzneimittelkombination nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis von NILVADIPIN und CAPTOPRIL im Bereich von 1 : 2 bis 1 : 20, vorzugsweise von 1 : 4 bis 1 : 10 liegt.
- 35 4. Arzneimittelkombination nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Einzeldosis 4 bis 16 mg NILVADIPIN und 10 bis 100 mg CAPTOPRIL enthält.
- 40 5. Arzneimittelkombination nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es 8 mg NILVADIPIN und 50 mg CAPTOPRIL je Doseinheit enthält.
- 45 6. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die in Pellets vorliegenden Wirkstoffe im gewünschten Gewichtsverhältnis mit gegebenenfalls entsprechenden Hilfsstoffen in Hartgelatinekap-
 50 seln abgefüllt werden.
7. Verwendung einer Kombination der Wirkstoffe NILVADIPIN und CAPTOPRIL zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von
 55 Bluthochdruck und hypertensiven Herzkrankheiten geeignet ist.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

Abb. 1

